

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN y TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS Y EN NORUEGA E ISLANDIA**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Ranaxox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Ranaxox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Ranaxox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
República Checa	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
República Checa	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
República Checa	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Turox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Turox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Turox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Etoricoxib MSD	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Etoricoxib MSD	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Etoricoxib MSD	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Auxib	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Auxib	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Auxib	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecia	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecia	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecia	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecia	Turox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecia	Turox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecia	Turox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Hungría	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Hungría	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Hungría	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Hungría	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Hungría	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Hungría	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60 mg	Comprimido	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	Comprimido	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Italia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italia	Algix	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italia	Algix	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italia	Algix	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italia	Tauxib	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italia	Tauxib	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italia	Tauxib	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Letonia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letonia	Aroxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Letonia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letonia	Aroxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Letonia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letonia	Aroxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Lituania	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituania	Aroxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Lituania	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituania	Aroxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Lituania	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituania	Aroxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Aroxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Aroxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Aroxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Ranacox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Ranacox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Ranaxox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60 mg	Comprimido	Vía oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	Comprimido	Vía oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120 mg	Comprimido	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Auxib	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Auxib	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Auxib	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polonia	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polonia	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polonia	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugal	Turox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugal	Turox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Turox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovaquia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovaquia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovaquia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Eslovenia	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Eslovenia	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Eslovenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Eslovenia	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAÑA	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAÑA	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAÑA	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAÑA	Exxiv	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAÑA	Exxiv	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAÑA	Exxiv	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Turox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Turox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Turox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	60 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	90 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	120 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	60 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	90 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	120 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	60 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	90 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	120 mg	Comprimido	Vía oral

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN
DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PARA LA MODIFICACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

En septiembre de 2004, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de rofecoxib (un inhibidor selectivo de la Cox-2) informó a la EMEA de que los datos de un nuevo ensayo clínico (APPROVe) para rofecoxib revelaban un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. El conocimiento de tales datos llevó al TAC a retirar del mercado en todo el mundo Vioxx (rofecoxib) el 30 de septiembre de 2004, y a cuestionar la seguridad cardiovascular de otros inhibidores de la Cox-2.

Tras los debates de la sesión plenaria del CHMP de octubre de 2004, la Comisión Europea recomendó que esta cuestión de salud pública sobre todos los aspectos de la seguridad cardiovascular, incluyendo acontecimientos trombóticos y acontecimientos cardiorrenales, fuera objeto de un arbitraje comunitario conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos autorizados por el procedimiento descentralizado que contienen celecoxib, etoricoxib, y lumiracoxib; y de un procedimiento de revisión conforme al artículo 18 del Reglamento del Consejo (CEE) nº 2309/93, modificado, para los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado que contienen celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) y valdecoxib (Bextra/Valdyn). Ambos procedimientos se iniciaron en noviembre de 2004.

Durante la reunión del CHMP de febrero de 2005, se discutió el tema de la seguridad cardiovascular. El CHMP acordó que era necesaria una restricción de seguridad urgente (RSU) sobre la seguridad cardiovascular para introducir nuevas contraindicaciones y reforzar las advertencias y la información sobre los efectos secundarios en el Resumen de las Características del Producto (RCP). Esta RSU comenzó el 16 de febrero de 2005 y finalizó el 17 de febrero de 2005.

El 7 de abril de 2005, la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA solicitaron que Pfizer retirara voluntariamente del mercado Bextra (valdecoxib), y Pfizer acordó suspender la venta y comercialización de Bextra en todo el mundo, a la espera de la conclusión de los debates sobre la relación desfavorable riesgo/beneficio tras conocerse la información sobre reacciones cutáneas graves. El 20 de abril de 2005, Pfizer presentó datos sobre reacciones cutáneas graves causadas por valdecoxib durante una comparecencia.

A petición de la Comisión Europea se amplió el ámbito de la revisión de clase en curso, para incluir la evaluación de las reacciones cutáneas graves (RCG) además de las cuestiones de seguridad cardiovascular.

Entre noviembre de 2004 y junio de 2005, el TAC realizó una presentación oral ante el CHMP sobre aspectos de seguridad cardiovascular y cutánea en relación con etoricoxib; concretamente el 18 de enero y el 15 de febrero de 2005.

El 23 de junio de 2005, el CHMP concluyó que:

- Una vez evaluados:
 - los nuevos datos sobre rofecoxib desvelados por el estudio clínico APPROVe, que revelan un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos,
 - los datos sobre celecoxib presentados en el estudio APC, que sugiere un mayor riesgo relacionado con la dosis de acontecimientos cardiovasculares graves,
 - los datos presentados sobre valdecoxib y parecoxib en los estudios CABG (cirugía de derivación coronaria) y CABG II, que mostraron una tasa más elevada de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares graves en la rama del tratamiento con parecoxib/valdecoxib que en la del grupo de pacientes que recibieron placebo,
 - los datos sobre etoricoxib en el estudio EDGE y los análisis agrupados de otros ensayos clínicos, que sugirieron una asociación con un mayor riesgo trombótico que en el caso de naproxeno,

- los datos sobre lumiracoxib en el estudio TARGET, que sugirieron un ligero incremento de los acontecimientos trombóticos (especialmente el infarto de miocardio) frente a naproxeno,

todos los datos disponibles indican un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares para los inhibidores de la Cox-2 como clase, y concuerdan en que existe una asociación entre la duración y la dosis de ingesta y la probabilidad de sufrir una reacción cardiovascular.

- Tras la evaluación de los datos referentes a las reacciones cutáneas graves, etoricoxib está asociado a una tasa relativamente baja de reacciones cutáneas graves. Sin embargo, las estimaciones actuales se basan en datos limitados, y no se puede cuantificar el número de casos no comunicados.

El CHMP confirmó los cambios en la Información sobre el Producto, ya introducidos mediante una modificación de tipo II adoptada en mayo de 2005 a raíz de la RSU de febrero, y solicitó nuevos cambios.

Los cambios en la Información sobre el Producto relacionados con los acontecimientos cardiovasculares pueden resumirse del siguiente modo:

- Adición de una declaración de que la decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la Cox-2 deberá basarse en una valoración individual de los riesgos globales del paciente.
- Adición de una declaración de que los prescriptores deben utilizar la dosis efectiva más baja, durante el período de tiempo más corto posible, reevaluando con frecuencia la necesidad de alivio del dolor.
- Adición de las contraindicaciones *Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas*.
- Adición de una advertencia sobre los ensayos clínicos que sugieren que los inhibidores selectivos de Cox-2 pueden estar asociados a un riesgo de acontecimientos trombóticos (especialmente de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), frente a lo evidenciado con placebo y con algunos AINEs.
- Adición de una advertencia para los pacientes con factores de riesgo de cardiopatías, como hipertensión, hiperlipidemia (nivel de colesterol alto), diabetes y fumadores.
- Adición de una advertencia para los prescriptores, que deberán considerar la interrupción del tratamiento si durante el mismo se evidencia un deterioro de cualquiera de las funciones orgánicas descritas.
- Adición de una advertencia para los prescriptores relativa a la hipertensión y el control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión arterial aumenta de manera significativa, deberá considerarse un tratamiento alternativo.
- Adición de una advertencia para los prescriptores, que deberán extremar las precauciones al recetar los AINEs, en combinación con los inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Los cambios en la Información sobre el Producto relacionados con las RCG pueden resumirse del siguiente modo:

- Adición de una advertencia de que la aparición de reacciones cutáneas se produce en la mayor parte de los casos durante el primer mes de tratamiento.
- Adición de una advertencia para pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco.
- Reforzamiento de una advertencia, indicándose que ya se han producido reacciones cutáneas graves con resultado de muerte con inhibidores de la Cox-2.
- Adición de una descripción más detallada de los primeros signos de las reacciones cutáneas que hacen aconsejable una interrupción del tratamiento.

MOTIVO DE LA MODIFICACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Por cuanto antecede, el CHMP

- considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen etoricoxib en las indicaciones convenidas sigue siendo favorable, y por tanto deben mantenerse las

- autorizaciones de comercialización, de acuerdo con el Resumen de Características del Producto revisado (anexo III del dictamen del CHMP),
- concluye que la seguridad cardiovascular y las reacciones cutáneas graves deberán ser continua y minuciosamente vigiladas y evaluadas,
 - recomienda medidas de seguimiento para continuar investigando la seguridad de etoricoxib.

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 31 de los medicamentos que contienen etoricoxib. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)> 60 mg comprimidos recubiertos con película
<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)> 90 mg comprimidos recubiertos con película
<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)> 120 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 60, 90 o 120 mg de etoricoxib. Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de 60 mg: Comprimidos verdes, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '447' en una cara y 'MSD' en la otra.

Comprimidos de 90 mg: Comprimidos blancos, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '454' en una cara y 'MSD' en la otra.

Comprimidos de 120 mg: Comprimidos verde pálido, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '541' en una cara y 'MSD' en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR) y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en una valoración individual de los riesgos globales del paciente (véanse las secciones 4.3, 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

<NOMBRE INVENTADO> se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del fármaco puede ser más rápida si <NOMBRE INVENTADO> se administra sin alimentos. Esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

Artrosis

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día.

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. Etoricoxib 120 mg solo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administró etoricoxib durante 8 días.

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto, la dosis para cada indicación es la dosis máxima recomendada:

La dosis para artrosis no debe superar los 60 mg al día.
La dosis para artritis reumatoide no debe superar los 90 mg al día.
La dosis para gota aguda no debe superar los 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.

Dado que el riesgo cardiovascular de etoricoxib puede incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (véanse las secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

Ancianos: no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática: en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis recomendada de 60 mg *cada dos días*.

La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh); por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes (véase 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de ≥ 30 ml/min (véase 5.2). El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min (véase 4.3 y 4.4).

Uso en pediatría: etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (véase 6.1).

Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetil salicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).

Embarazo y lactancia (véase 4.6 y 5.3).

Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥ 10).

Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min.

Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Enfermedad intestinal inflamatoria.

Insuficiencia cardíaca congestiva (clases funcionales II-IV según la clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York, NYHA).

Pacientes con hipertensión cuya presión arterial no haya sido controlada adecuadamente.

Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones gastrointestinales altas [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)], algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs: ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastroduodenales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetil salicílico (incluso a dosis bajas). En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetil salicílico frente a AINEs + ácido acetil salicílico (véase 5.1).

Efectos cardiovasculares

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), respecto a placebo y algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (véase 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

Los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej.: pacientes con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) sólo podrán ser tratados con etoricoxib, después de una cuidadosa valoración (véase 5.1).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por ello, no se deberán interrumpir los tratamientos antiagregantes (véanse las secciones 4.5 y 5.1).

Efectos renales

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

Como ocurre con otros fármacos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib.

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión severa más frecuentemente que algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

Se han comunicado elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 60 y 90 mg al día.

Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

General

Si durante el tratamiento, los pacientes manifestaran un deterioro de la función de los órganos y sistemas descritos anteriormente, se deberán adoptar las medidas oportunas y considerar la suspensión del tratamiento con etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib.

En asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante la vigilancia después de la comercialización, se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento, la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. En pacientes recibiendo etoricoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) (véase 4.8). Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 se han asociado con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia medicamentosa. Etoricoxib debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (véase 4.5).

No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir (véase 4.6, 5.1 y 5.3).

Los comprimidos de <NOMBRE INVENTADO> contienen lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactosa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días cuando la terapia con etoricoxib se inicie o la dosis de etoricoxib se cambie (véase 4.4).

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetil salicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado de equilibrio, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetil salicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetil salicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetil salicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetil salicílico con etoricoxib puede dar lugar a un índice mayor de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetil salicílico *superiores* a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs. (Véase 5.1 y 4.4).

Ciclosporina y tacrolimo: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimo con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Si es necesario, vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 o 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda la adecuada monitorización por toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenga 35 mcg de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el ABC_{0-24h} del estado de equilibrio del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por 12 horas, aumentó el ABC_{0-24h} del estado de equilibrio del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal de sustitución: la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal de sustitución que contenga estrógenos conjugados (0,625 mg de PREMARINTM) durante 28 días, aumentó el ABC_{0-24h} medio del estado de equilibrio de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- β -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (ABC_{0-24h}) a estos

componentes estrogénicos de PREMARIN fue menos de la mitad de la observada cuando PREMARIN se administró solo y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de PREMARIN en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal de sustitución.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el ABC_{0-24h} plasmática del estado de equilibrio o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no fue generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, por esta razón los pacientes con alto riesgo de toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas actualmente es limitado y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre concomitantemente etoricoxib con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP

En base a los estudios *in vitro*, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático determinado por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días a voluntarios sanos, no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del ABC del 43%).

Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción puede producir la recaída de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información puede sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina y por tanto no se recomiendan (véase 4.2).

Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (véase 5.3). Se desconoce la posibilidad de riesgo humano en el embarazo. Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo (véase 4.3). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta por la leche humana. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que usen etoricoxib no deben alimentar al pecho. (Véase 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de etoricoxib sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en aproximadamente 4.800 individuos, incluyendo aproximadamente 3.400 pacientes con artrosis, artritis reumatoide o lumbago crónico (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con etoricoxib durante 1 año o más.

En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 60 mg o 90 mg de etoricoxib durante un período de hasta 12 semanas o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide o lumbago crónico:

[Muy frecuentes (>1/10) Frecuentes (>1/100, <1/10) Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100) Raras (>1/10.000, <1/1.000) Muy raras (<1/10.000) incluyendo casos aislados]

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: gastroenteritis, resfriado, infección urinaria.

Trastornos del sistema inmune:

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Frecuentes: edema/retención de líquidos.

Poco frecuentes: aumento o descenso del apetito, ganancia de peso.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental.

Muy raras: confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, cefalea.

Poco frecuentes: disgeusia, insomnio, parestesia/hipoestesia, somnolencia.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva, cambios no específicos del ECG, infarto de miocardio*.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión.

Poco frecuentes: rubefacción, accidente cerebrovascular*.

Muy raras: crisis hipertensiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: tos, disnea, epistaxis.

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: trastornos gastrointestinales (p. ej., dolor abdominal, flatulencia, pirosis), diarrea, dispepsia, molestias epigástricas, náuseas.

Poco frecuentes: distensión abdominal, reflujo ácido, cambio en el patrón del movimiento intestinal, estreñimiento, boca seca, úlcera gastroduodenal, síndrome de colon irritable, esofagitis, úlcera bucal, vómito.

Muy raras: úlceras pépticas incluyendo perforación y hemorragia gastrointestinal (principalmente en ancianos).

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: equimosis, edema facial, prurito, erupción.

Muy raras: urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

Poco frecuentes: calambre/espasmo muscular, artromialgias/rigidez musculoesquelética.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: proteinuria.

* En base a los análisis de los ensayos clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con comparadores activos, se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales graves, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El aumento del riesgo absoluto para estos acontecimientos es poco probable que supere, basado en los datos existentes, el 1% al año (poco frecuente).

Muy raras: insuficiencia renal, incluyendo fallo renal, normalmente reversible después de la interrupción del tratamiento (véase 4.4).

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga, síndrome pseudogripal.

Poco frecuentes: dolor torácico.

Investigaciones:

Frecuentes: aumento de ALT, aumento de AST.

Poco frecuentes: aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina fosfoquinasa, descenso del hematocrito, disminución de la hemoglobina, hiperpotasemia, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, aumento de la creatinina sérica, aumento del ácido úrico.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico; hepatotoxicidad incluyendo insuficiencia hepática, ictericia y pancreatitis.

4.9 Sobredosis

Durante los ensayos clínicos no se han comunicado casos de sobredosis con etoricoxib.

En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo toxicidad significativa.

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, utilizar la monitorización clínica e instaurar un tratamiento de apoyo si es necesario.

Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, coxibes.

Código ATC: M01 AH05

Etoricoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) dentro del intervalo de dosis terapéuticas.

A lo largo de estudios clínicos de farmacología, <NOMBRE INVENTADO> produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

Se trató aproximadamente a 3.100 pacientes con etoricoxib ≥ 60 mg al día durante 12 semanas o más. No hubo ninguna diferencia discernible en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos graves entre los pacientes tratados con etoricoxib ≥ 60 mg, placebo o AINEs diferentes de naproxeno. No obstante, la tasa de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes tratados con etoricoxib en comparación con los que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de presentar episodios tromboembólicos. Los inhibidores de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

Un estudio de aproximadamente 7.100 pacientes con artrosis comparó la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib 90 mg (1,5 veces la dosis recomendada para la artrosis) con diclofenaco 150 mg. Los pacientes fueron tratados durante una media de 11 meses. En el estudio se permitió el uso de fármacos gastroprotectores y de dosis bajas de ácido acetil salicílico. A continuación se resumen los datos de seguridad gastrointestinal y cardiovascular.

Resultados de tolerabilidad y seguridad gastrointestinal: etoricoxib se asoció con un índice estadística y significativamente inferior de retiradas de pacientes debidas a un criterio de valoración combinado predefinido de acontecimientos adversos gastrointestinales clínicos y acontecimientos adversos de laboratorio, relacionados con pruebas funcionales hepáticas elevadas, en comparación con diclofenaco. La incidencia de acontecimientos gastrointestinales clínicos que condujeron a la retirada fue estadística y significativamente inferior para etoricoxib frente a diclofenaco (7,1 % frente a 9,1%, respectivamente). Los índices de perforaciones, úlceras y hemorragias gastrointestinales altas confirmadas fueron los mismos para etoricoxib y diclofenaco (1,11 acontecimientos por 100 pacientes-año).

En el estudio se observaron los siguientes resultados adicionales de seguridad:

Datos cardiovasculares:

Los índices de acontecimientos trombóticos graves fueron: etoricoxib 1,25 acontecimientos por 100 pacientes-año frente a 1,15 acontecimientos por 100 pacientes-año para diclofenaco (riesgo relativo 1,07; IC 95%: 0,65%, 1,74%). Los índices de infarto de miocardio fueron de 0,68 frente a 0,42 acontecimientos por 100 pacientes-año para etoricoxib y diclofenaco, respectivamente. Los índices de accidente cerebrovascular isquémico fueron de 0,14 frente a 0,23 por 100 pacientes-año para etoricoxib y diclofenaco, respectivamente.

Acontecimientos cardiorenales: significativa y estadísticamente más pacientes tratados con etoricoxib que con diclofenaco experimentaron efectos adversos asociados con hipertensión (11,7% frente a 5,9%) y edema (7,5% frente a 5,9%). Se observó un mayor índice de interrupciones debidas a hipertensión (2,3% frente a 0,7%), y esto fue estadísticamente significativo. El índice de interrupciones de pacientes debidas a edema fue de 0,9% para etoricoxib frente a 0,7% para diclofenaco. La incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva fue de 0,4% para etoricoxib frente a 0,2% para diclofenaco.

Acontecimientos adversos hepáticos: etoricoxib se asoció con un índice estadística y significativamente inferior de retiradas que diclofenaco (0,3% frente a 5,2%), debido, en gran medida, a elevaciones en las pruebas funcionales hepáticas. La mayoría de las elevaciones en las pruebas funcionales hepáticas con diclofenaco, que tuvieron como resultado la retirada, fueron mayores de 3 veces el límite superior de la normal.

En pacientes con artrosis, etoricoxib 60 mg una vez al día logró mejorías importantes en el dolor y en las evaluaciones por el paciente del estado de la enfermedad. Estos efectos beneficiosos se observaron ya desde el segundo día de tratamiento y se mantuvieron hasta durante 52 semanas.

En pacientes con artritis reumatoide (AR), la administración de etoricoxib 90 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en el dolor, la inflamación y la movilidad. Estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 semanas.

En pacientes con crisis de artritis gotosa aguda, etoricoxib 120 mg una vez al día durante un periodo de tratamiento de ocho días, alivió el dolor y la inflamación moderados a extremos de la articulación comparable a indometacina 50 mg tres veces al día. El alivio del dolor se observó a las cuatro horas del inicio del tratamiento.

En estudios específicamente diseñados para medir el comienzo de acción de etoricoxib, el comienzo de acción se produjo a los 24 minutos de la administración de la dosis.

En dos estudios endoscópicos doble ciego de 12 semanas de duración, la incidencia acumulada de úlcera gastroduodenal fue significativamente menor en pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día que en los pacientes que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día o ibuprofeno 800 mg tres veces al día. Etoricoxib tuvo una incidencia de úlcera mayor que placebo.

En un análisis combinado y especificado previamente de ocho ensayos clínicos en aproximadamente 4.000 pacientes con artrosis, AR o lumbago crónico se evaluó la tasa de incidencia de los siguientes criterios de valoración: 1) retirada por síntomas GI altos; 2) retirada por cualquier acontecimiento adverso GI; 3) uso nuevo de agentes gastroprotectores; y 4) uso nuevo de cualquier fármaco GI. Se observó una reducción del riesgo de aproximadamente el 50 % en estos criterios de valoración en los pacientes tratados con etoricoxib (60, 90 ó 120 mg al día) en comparación con los pacientes tratados con naproxeno 500 mg dos veces al día o diclofenaco 50 mg tres veces al día. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre etoricoxib y placebo.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos evaluó los efectos de 15 días de tratamiento con etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg, 2 veces al día), naproxeno (500 mg, 2 veces al día) y placebo, en la excreción urinaria de sodio, la presión arterial, y otros parámetros de la función renal, en sujetos de 60 a 85 años de edad con una dieta de sodio de 200 mEq/día. Etoricoxib, celecoxib y naproxeno tuvieron efectos similares en la excreción urinaria de sodio después de 2 semanas de tratamiento. Todos los comparadores activos mostraron un aumento en relación a placebo con respecto a las presiones arteriales sistólicas; sin embargo, etoricoxib se asoció con un aumento estadísticamente significativo en el Día 14 cuando se comparó con celecoxib y naproxeno (cambio medio desde el valor inicial para la presión arterial sistólica: etoricoxib 7,7 mg Hg, celecoxib 2,4 mg Hg, naproxeno 3,6 mg Hg).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administrado por vía oral, etoricoxib se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. Tras administrar 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, la concentración plasmática máxima (media geométrica $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) se observó aproximadamente 1 hora (T_{max}) después de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva (ABC_{0-24h}) fue de $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica.

Dosis con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvieron efecto sobre el grado de absorción de etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la C_{max} y en un aumento en el T_{max} a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento.

Distribución

Etoricoxib se une a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 92 % en el rango de concentraciones de 0,05 a 5 $\mu\text{g/ml}$. El volumen de distribución (V_{dss}) en el estado de equilibrio es de unos 120 litros en seres humanos.

Etoricoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en ratas.

Metabolismo

Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que < 1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el 6'-hidroximetil derivado es la catalizada por las enzimas del CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de etoricoxib ácido 6'-carboxílico, formado por la posterior oxidación del 6'-hidroximetil derivado. Estos metabolitos principales no demuestran actividad medible, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

Eliminación

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis radiomarcada de 25 mg de etoricoxib a sujetos sanos, se recuperó el 70 % de la radiactividad en orina, y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin metabolizar.

La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de etoricoxib alcanzan el estado de equilibrio en un plazo de siete días tras la administración de una dosis única diaria de 120 mg, con un cociente de acumulación de aproximadamente 2, que corresponde a una semivida de unas 22 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático después de una dosis intravenosa de 25 mg es de aproximadamente unos 50 ml/min.

Características en los pacientes

Ancianos: la farmacocinética en los ancianos (65 años de edad o más) es similar a la de personas jóvenes.

Sexo: la farmacocinética de etoricoxib es similar entre varones y mujeres.

Insuficiencia hepática: los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib presentaron un ABC medio aproximadamente un 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de etoricoxib **cada dos días** tuvieron un ABC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh). (Véase 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis aproximadamente 50 ml/min). (Véase 4.3 y 4.4).

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en pacientes pediátricos (< 12 años de edad).

En un estudio farmacocinético (n=16) realizado en adolescentes (edad de 12 a 17), la farmacocinética en adolescentes que pesan de 40 a 60 kg a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día y adolescentes >60 kg a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día fueron similares a la farmacocinética en adultos a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al

día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de etoricoxib en pacientes pediátricos. (Véase 4.2 Uso en pediatría).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides a >2 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con la inducción de la enzima hepática CYP. No se ha demostrado que etoricoxib cause inducción de la enzima hepática CYP3A en humanos.

En la rata, la toxicidad gastrointestinal de etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición. En el estudio de toxicidad de 14 semanas, etoricoxib causó úlceras gastrointestinales a exposiciones superiores a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En el estudio de toxicidad de 53 y 106 semanas, también se observaron úlceras gastrointestinales a exposiciones comparables a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a exposiciones elevadas.

Etoricoxib no fue teratógeno en estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica). En conejos, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. Se observó una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares no relacionadas con la dosis en conejos tratados con etoricoxib. No se ha establecido la relación con el tratamiento. En ratas y conejos, no se observaron efectos embrio/fetales a exposiciones sistémicas iguales o menores que las de la dosis diaria humana [90 mg]. Sin embargo, hubo una disminución en la supervivencia embrio/fetal a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana. (Véase 4.3y 4.6).

Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente dos veces las del plasma. Hubo un descenso en el peso de las crías tras la exposición de las crías a la leche de madres lactantes a las que se les administraba etoricoxib durante la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo: Fosfato de calcio hidrogenado (anhidro), croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.

Recubrimiento del comprimido: Cera de carnauba, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), triacetato de glicerol. Los comprimidos de 60 y 120 mg también contienen laca carmín índigo (E-132) y óxido de hierro amarillo (E-172).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Frascos: Mantener el envase perfectamente cerrado.

Blisters: Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters de aluminio/aluminio en envases que contienen 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 o 100 comprimidos.

Blisters de aluminio /aluminio (unidos) en envases de 50 o 100 comprimidos.

Fascos de HDPE redondos, blancos con cierre de polipropileno blanco que contienen 30 o 90 comprimidos.

No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO IV
CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medidas de seguimiento del Titular de la Autorización de Comercialización

Según ha solicitado el CHMP, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) conviene en remitir las medidas de seguimiento que se enumeran a continuación:

Ámbito	Descripción
Clínico 1	El TAC se compromete a informar al CHMP sobre los resultados de los estudios MEDAL y EDGE II relativos a la seguridad cardiovascular y gastrointestinal, y proporcionará las actualizaciones necesarias según lo dispuesto.
Clínico 2	Seguir controlando la exposición de los pacientes a etoricoxib en los estudios GRPD y evaluar la posible contribución del (de los) estudio(s) observacionales. Presentar un protocolo de estudio descriptivo al CHMP.
Clínico 3	Las revisiones posteriores del RCP se comunicarán con celeridad al HCP y a continuación se incorporarán a las publicaciones y a las páginas web del producto.
Clínico 4	Emprender su plan de gestión de riesgos, según fue comunicado al CHMP en la reunión celebrada en mayo de 2005 y puesto de manifiesto en la respuesta al informe de evaluación del 10 de mayo de 2005.